

**Włodzimierz Bialik**

Zakład Farmakoeconomiki Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

# Niektóre problemy związane z substytucją leków oryginalnych chemicznych i biotechnologicznych przez ich odpowiedniki

Some problems associated with substitution of original chemical and biotechnological medicines by their equivalents

**Adres do korespondencji:**

dr hab. n. farm. Włodzimierz Bialik  
Zakład Farmakoeconomiki Śląskiego  
Uniwersytetu Medycznego  
ul. Ostrogórska 30, 41-200 Sosnowiec  
e-mail: [wbialik@o2.pl](mailto:wbialik@o2.pl)

**STRESZCZENIE**

Substytucja tradycyjnych leków chemicznych przez ich generyki jest powszechnie akceptowana, chociaż niekiedy wymaga wnikliwego podejścia. Oryginalne leki biotechnologiczne — ze względu na ich ekstremalnie skomplikowaną strukturę oraz niemożność skopiowania warunków produkcji przez innych wytwórców, co może prowadzić do różnicy w tożsamości i jakości produktu — nie powinny być automatycznie zastępowane przez leki biopodobne. Omówiono aspekty naukowe, technologiczne i prawne, aby uzasadnić powyższe stwierdzenia.

**Słowa kluczowe:** substytucja leków, biotechnologia, leki biotechnologiczne, erytropoetyny, czynniki wzrostowe, leki biopodobne

**ABSTRACT**

Substitution of traditional chemical medicines by their generics is widely accepted, however, in some cases deep consideration should be involved. Original biotechnological medicines — due to their extremely complicated structure and inability to copy manufacturing procedures by other producers that can lead to differences in product identity and quality — should not be automatically replaced by biosimilars. Scientific, technological and legal issues have been discussed to legitimize such statements.

**Key words:** medicines substitution, biotechnology, biotech medicines, epoetins, growth factors, biosimilars

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 4: 148–156

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
2009, tom 5, nr 4, 148–156  
Copyright © 2009 Via Medica  
ISSN 1734-3542  
[www.opk.viamedica.pl](http://www.opk.viamedica.pl)

**Wstęp**

Leki chemiczne to preparaty uzyskiwane w drodze syntezy chemicznej lub chemicznej modyfikacji substancji pochodzenia naturalnego, będące zazwyczaj substancjami niewytwarzanymi przez organizm, a zatem w pewien sposób „oszukiwającymi” biochemiczne procesy zachodzące w ustroju. Leki te ściśle wiążą się z historią współczesnej medycyny, a przecież już od tysiącleci człowiek używał substancji naturalnych w leczeniu chorób. Dopiero w latach 40. ubiegłego wieku pojawiły się leki

wytwarzane metodami biotechnologicznymi, a od około 30 lat zaczęły być dostępne preparaty wytwarzane metodami inżynierii genetycznej.

Leki biotechnologiczne to preparaty wytwarzane na drodze procesów biotechnologicznych przy użyciu metod inżynierii genetycznej przez komórki bakterii, grzybów, roślin lub ssaków (rekombinanty białkowe — kopie endogennych, aktywnych biologicznie białek lub też ich modyfikacje) — na przykład hormony, cytokiny, przeciwciała, szczepionki, środki diagnostyczne [1].

## Leki chemiczne i ich formy odtwórcze w aspekcie możliwości zamiany

Nie ulega wątpliwości, że doświadczenie kliniczne jest bogatsze w przypadku leków oryginalnych, co wiąże się z ich wyłącznym stosowaniem w okresie ochrony patentowej. Jest to niezmiernie istotna kwestia przekładająca się na bezpieczeństwo stosowania i pewność uzyskania zakładanych efektów terapeutycznych. Ceną za to jeszcze kilka lat temu był wyraźnie wyższy koszt zakupu, chociaż ostatnio cena wielu leków oryginalnych stała się bardziej porównywalna z ceną produktów generycznych. Można oczywiście dyskutować, czy przekonanie o większej skuteczności i/lub mniejszym odsetku działań niepożądanych jest w przypadku leków oryginalnych mniej czy bardziej uzasadnione. Prace dotyczące tej problematyki nie pojawiają się w piśmiennictwie, bowiem koszt badań klinicznych IV fazy porównujących produkt oryginalny z kilkunastoma preparatami odtwórczymi byłby niewspółmiernie wysoki w stosunku do ewentualnych korzyści sprzedażowych danej firmy farmaceutycznej. Niezależne agencje również nie zlecają takich badań. Sporadycznie pojawiają się jedynie porównania dotyczące jakości postaci farmaceutycznych oryginału i generyku, jak na przykład praca Nightingale z 2000 roku opublikowana w *Clinical Drug Investigation* [2], gdzie wykazano, iż znaczny odsetek generycznych preparatów klarytromycyny wykazywał zbyt wysoką zawartość zanieczyszczeń, niezgodną z deklarowaną zawartością substancji aktywnej i nieprawidłowy profil jej uwalniania. Uzyskane wyniki zdaniem autora wskazują, że preparaty generyczne nie są równoważne produktowi oryginalnemu i nie można ekstrapolować wyników badań klinicznych uzyskanych z zastosowaniem oryginalnego preparatu klarytromycyny na preparaty generyczne. Pojawiają się także od czasu do czasu doniesienia prasowe na temat mniejszej skuteczności preparatów generycznych, jak na przykład mniejszej skuteczności generycznej simwastatyny w kontroli lipidemii, która normalizuje się po powrocie do preparatu w formie oryginalnej.

Ustawowo jest natomiast dozwolona zamiana w aptece otwartej leku oryginalnego na generyczny (i oczywiście także odwrotnie), a farmaceuta zazwyczaj informuje pacjenta pojawiającego się z receptą na lek oryginalny o możliwości zamiany na tańszy produkt generyczny. Zamiana leku wiąże się z koniecznością zgodności nazwy międzynarodowej substancji aktywnej (INN, *international nonproprietary names*), jej deklarowanej zawartości, postaci farmaceutycznej oraz wielkości opakowania. Wybór należy do pacjenta, który zazwyczaj wybiera tańszą opcję — szczególnie, gdy tak poradzi mu farmaceuta. W lecznictwie zamknię-

tym natomiast istnieje praktyczna konieczność wyboru przez szpital korzystniejszej cenowo oferty. Tak przynajmniej wynika ze spotkania menedżerów szpitali uczestniczących w panelu poświęconym problemom związanym ze stosowaniem *Prawa zamówień publicznych w placówkach medycznych* podczas IV Forum Rynku Zdrowia [3].

Są jednak przypadki, gdy zamiana nie jest możliwa. Na przykład nie można zamienić formy o przedłużonym działaniu na formę krótkodziałającą, dotyczy to także leków o wąskim indeksie terapeutycznym.

Mogą się jednak pojawić — i to wcale nie tak rzadko — sytuacje problematyczne, kiedy karty charakterystyki produktu leczniczego zawierają niepokrywające się wskazania lub wykluczające użycie przeciwwskazania. Zilustrowano to na przykładzie prostaglandyny i lidokainy [4] (tab. 1).

Najprawdopodobniej z substancji aktywnej preparatu Caverject można przygotować wlew dożylny dla noworodka, ale czy jego podanie byłoby dozwolone w związku z przeciwwskazaniem dotyczącym możliwości stosowania u dzieci? Podobnie, czy podanie preparatu Lignocain 2% (Braun) w znieczuleniu, a preparatu Xylocaine 2% (Astra Zeneca) w komorowych zaburzeniach rytmu serca byłoby dozwolone — przecież nie ma zarejestrowanych wskazań? A co, gdyby jednak podano lek, na przykład w sytuacji ratującej życie, a skończyłoby się wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego, ze zgonem włącznie?

Nawet jednak w sytuacji, gdy nazwa międzynarodowa, dawka, opakowanie i wskazanie są zgodne, należy pamiętać, że zgodnie z definicją biorównoważności leki zawierające identyczną substancję czynną uważa się za biorównoważne (tj. wywierające takie samo działanie i mogące być stosowane zamiennie bez zagrożenia dla chorego), jeżeli nie różnią się pod względem biodostępności lub różnice są poniżej 20% [5]. Oznacza to, że zarówno odsetek wchłoniętej dawki, jak i wartość stężenia maksymalnego w krwi oraz czas, po którym ono wystąpi, mogą się różnić nie więcej niż o 20%. Na rycinie 1 przedstawiono hipotetyczną sytuację, w której leki A i B byłyby uznane za biorównoważne, mimo że różnice w przebiegu krzywych stężenie–czas wydają się być istotnie różne.

Dodatkowo zakładając, że minimalne stężenie efektywne substancji aktywnej zawartej w lekach A i B wynosi nieco ponad 90 jednostek, to okaże się, że lek A posiada aktywność terapeutyczną, natomiast lek B jest jej praktycznie pozbawiony, mimo że parametry biorównoważności mieszczą się w granicach 20%. Nie oznacza to oczywiście, że lek A to lek oryginalny, a B — generyczny, raczej chodzi o to, że dane te są zazwyczaj niedostępne zarówno dla lekarza, jak i farmaceuty.

**Tabela 1. Przykładowe zestawienie preparatów zawierających tę samą substancję czynną, ale inne wskazania/ przeciwwskazania zgodne z kartą charakterystyki produktu leczniczego**

**Table 1. Exemplary comparison of preparations containing the same active substance but different indications/ contraindications**

Nazwa międzynarodowa	Nazwa handlowa (producent)	Wskazania (karta charakterystyki produktu leczniczego)	Sposób podania	Przeciwwskazania
Alprostacyl (prostaglandyna E1)	Prostin VR (Pfizer) 0,5 mg/ml	Leczenie paliatywne — utrzymanie drożności przewodu tętniczego do czasu chirurgicznego leczenia u noworodków z wrodzonymi wadami serca	Wlew dożylny do dużego naczynia, zwykle 0,05–0,1 µg/kg mc./min	Brak
	Caverject (Pfizer) 0,01 mg	Leczenie zaburzeń wzrodu prącia Diagnostyka zaburzeń erekcji	Wstrzyknięcie do ciał jamistych prącia	Nie stosować u kobiet i dzieci
Lidokaina	Xylocaine 2% (Astra Zeneca)	Znieczulenie nasiękowe, nerwów obwodowych, zewnątrzoponowe i krzyżowe	Podawać powoli	Nadwrażliwość, ogólne przy znieczuleniu
	Lignocain 2% (Braun)	Komorowe zaburzenia rytmu serca, m.in. częstoskurcz komorowy, migotanie komór	Zwykle nie szybciej niż...	Nadwrażliwość, ciężkie zaburzenia przewodnictwa w sercu, znaczna bradykardia
	Lignocainum HCl 1%, 2% (Polfa Warszawa)	Znieczulenie miejscowe: nasiękowe... Komorowe zaburzenia rytmu serca Zapobieganie migotaniu komór w ostrym zawał serca		Nadwrażliwość

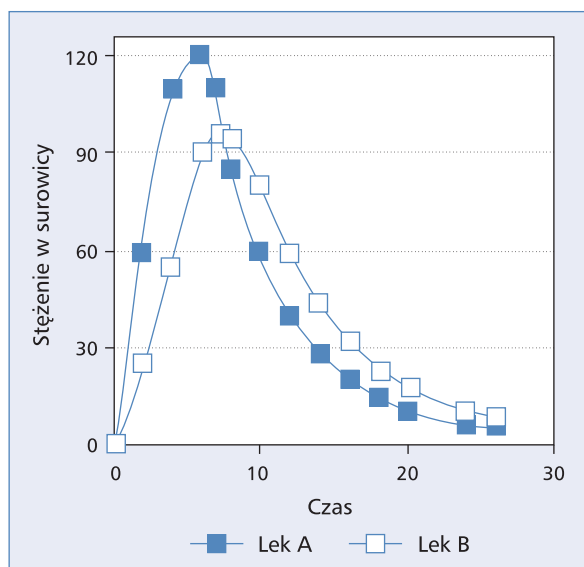
## Leki biotechnologiczne

Leki biotechnologiczne stanowią bardzo szybko rozwijającą się grupę. Wartość rynku leków biotechnologicznych stanowiła w 1999 roku jedynie 5%, w 2004 roku wynosiła już 20%, a prawdopodobnie w 2010 roku osiągnie 50%, co oznacza obroty liczone w setkach miliardów dolarów. W Stanach Zjednoczonych w 2006 roku było zarejestrowanych już 125 preparatów, a obecnie kilkaset nowych jest w różnych fazach opracowania, w tym blisko połowa to preparaty onkologiczne [6]. W tabeli 2 zestawiono wybrane leki, których wprowadzenie do lecznictwa w latach 1982–1992 było szczególnie istotne pod względem możliwości terapeutycznych [1].

Pierwszym lekiem wyprodukowanym metodami inżynierii genetycznej była insulina wprowadzona na rynek w 1982 roku przez firmę Eli Lilly. Stanowiło to olbrzymi postęp w terapii cukrzycy, ponieważ dostępne do tej pory insuliny otrzymywane z trzustek zwierząt nie były identyczne z insuliną ludzką. Złuszcza insuli-

na wołowa powodowała częstsze odczyny alergiczne i zwiększoną syntezę przeciwciał przeciwinulinowych, których to skutków nie wywołuje insulina ludzka. Dodatkowo dostępność naturalnych źródeł stawała się ograniczona, nie należało także lekceważyć możliwości przeniesienia chorób wirusowych czy czynnika chorobotwórczego — gąbczastej encefalopatii bydła (BSE, *bovine spongiform encephalopathy*). Trzy lata później dostępny już był rekombinowany ludzki hormon wzrostu stosowany w leczeniu karłowatości przysadkowej u dzieci. Ponieważ hormony wzrostu są specyficzne gatunkowo, produkt pochodzenia zwierzęcego nie mógł być użyty, zatem ludzki hormon wzrostu ekstrahowano z przysadek pozyskiwanych ze zwłok. Dostępność tego surowca była jednak bardzo mocno ograniczona, zdarzały się także przypadki przeniesienia choroby Creutzfeldta-Jakoba. Dzięki biotechnologii zaprzestano zatem wykorzystywać materiał z ludzkich zwłok.

Od 1987 roku można było stosować rekombinowany ludzki tkankowy aktywator plazminogenu (TPA, *tissue plasminogen activator*) nasilający fibrynolizę u pa-



Rycina 1. Hipotetyczne porównanie stężeń w surowicy po podaniu dwóch leków, których parametry biorównoważności mieszczą się w granicach 20%

Figure 1. Hypothetic comparison of the serum levels after applying two medicines, with 20% bioequivalence parameters

cyjntów z zawałem serca. Wytwarzanie tego białka było procesem bardzo kosztownym, ponieważ z powodu bardzo skomplikowanej struktury stosowano komórki ssaków, które wymagają bardzo drogich podłoży hodowlanych i są bardzo wrażliwe na wszelkie zmiany warunków prowadzenia procesu. W efekcie dalszych badań udało się przeprowadzić syntezę zmodyfikowanego, ale

identycznie działającego białka (reteplaza — rPa) przy użyciu komórek bakterii *Escherichia coli*, co przyniosło istotne korzyści ekonomiczne.

Przedstawione dotychczas leki można było otrzymywać zarówno z materiału ludzkiego, jaki i zwierzęcego. Wielkim osiągnięciem w 1988 roku było wprowadzenie do leczenia niedokrwistości nerkopochodnej czy pobudzania erytropoezy w chemioterapii nowotworów erytropoetyny, którą można otrzymać jedynie metodami inżynierii genetycznej, a następnie w 1991 roku czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) oraz czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte and macrophage-colony stimulating factor*). Czynniki te stosuje się wspomagająco przy chemioterapii w celu skrócenia czasu odnowy populacji neutrofili zmniejszając ryzyko gorączki neutropenicznej oraz infekcji towarzyszących chemioterapii.

Szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby początkowo wytwarzano z krwi zakażonych pacjentów, zatem ich stosowanie było obarczone pewnym ryzykiem rozwoju choroby u immunizowanego pacjenta. Olbrzymim postępem było wytworzenie w 1989 roku metodami inżynierii genetycznej powierzchniowego antygenu *hepatitis B* z komórek drożdży, a zatem całkowicie bezpiecznych szczepionek.

Szczególnym wyzwaniem technologicznym było podjęcie badań nad wytworzeniem metodami inżynierii genetycznej czynnika VIII krzepnięcia krwi stosowanego w terapii hemofilii dotąd wytwarzanego z ludzkiej krwi, co wiązało się z ryzykiem przenoszenia zakażeń HIV. Zakończyło się ono sukcesem w 1992 roku. Czynnikiem VIII to białko o masie cząsteczkowej ponad

Tabela 2. Zestawienie wybranych rejestracji leków biotechnologicznych w latach 1982–1992

Table 2. Medicinal biotechnological products registered in 1982–1992

Rok	Substancja czynna	Firma	Wskazanie
1982	Ludzka insulina	Eli Lilly	Cukrzyca
1985	Ludzki hormon wzrostu	Genentech	Karłowatość
1987	Ludzki tPA	Genentech	Zawał serca
1988	Erytropoetyna	Amgen	Anemia
1989	Antygen <i>hepatitis B</i>	Merck, SK Beecham	Profilaktyka
1991	G-CSF	Amgen	Neutropenia, leczenia raka
1991	GM-CSF	Immunex	Autologiczna transplantacja szpiku kostnego
1992	Czynnik VIII	Baxter/Genetics Inst.	Hemofilia

tPA (*tissue plasminogen activator*) — tkankowy aktywator plazminogenu; G-CSG (*granulocyte-colony stimulating factor*) — czynnik stymulujący produkcję kolonii granulocytów; GM-CSG (*granulocyte and macrophage-colony stimulating factor*) — czynnik stymulujący produkcję kolonii granulocytów i makrofagów

ćwierć miliona daltonów (czyli około 40-krotnie większej od insuliny) i musi być w komórce wielokrotnie glikozylowane i potranslacyjnie modyfikowane, aby uzyskać oczekiwaną aktywność. Jest to możliwe jedynie w komórkach ssaków. Proces technologiczny generuje zatem wysoki koszt wytwarzania.

Niestety, nie zawsze próby opracowania preparatów biotechnologicznych kończyły się sukcesem. Pewnych spektakularnych sukcesów w leczeniu nowotworów za pomocą interferonu otrzymywanego z ludzkiej krwi nie potwierdzono przy użyciu preparatów biotechnologicznych. Preparaty te bowiem (interferony  $\alpha$ -2a i  $\alpha$ -2b) to tylko dwa podtypy z dużej rodziny ponad 20 substancji. System regulacyjny cytokin, w który ingerują interferony, jest na tyle skomplikowany, że przypadkowe wprowadzenie formy  $\alpha$ -2a czy  $\alpha$ -2b nie mogło przynieść znaczących efektów. Podobnie nie spełniły się oczekiwania wobec wyników badań klinicznych z użyciem wytworzonego metodami inżynierii genetycznej czynnika martwicy nowotworu (TNF, *tumor necrosis factor*).

Aby wprowadzić lek biotechnologiczny do lecznictwa, należy przejść przez trzy zasadnicze etapy:

- 1 — konstrukcja substancji aktywnej (białka) za pomocą inżynierii genetycznej;
- 2 — biotechnologiczne opracowanie procesu wytwarzania;
- 3 — opracowanie produktu, który po pozytywnym zakończeniu badań klinicznych staje się dopuszczonym do obrotu lekiem. Kluczowym dla końcowego sukcesu

jest etap pierwszy, na który składają się następujące elementy:

- wycięcie za pomocą restrykcyjnych endonukleaz pożądanego genu z genomu ludzkiego. Może być to także gen syntetyczny, pochodzący z syntezy chemicznej;
- włączenie tak uzyskanego genu do tak zwanego wektora, czyli czynnika, który umożliwia przeniesienie materiału genetycznego do innej komórki. Takim czynnikiem często jest kolisty plazmid bakteryjny, w który po otwarciu za pomocą specyficznych endonukleaz włącza się pożądaný gen przy pomocy ligazy DNA, otrzymując ponownie kulistą strukturę. Tak otrzymany produkt zawiera kompletną sekwencję wektora plus wstawkę „obcego”, czyli ludzkiego DNA;
- wprowadzenie wektora do komórki gospodarza (często bakterii *E. coli*, drożdży lub ssaka);
- powielenie komórki gospodarza, a przez to pożądanego genu;
- ekspresja informacji tego genu prowadząca do wytworzenia białka.

Na rycinie 2 przedstawiono schematycznie przebieg etapu 1 i 2 [7].

Lek biotechnologiczny w sposób nierozłączny wiąże się ze sposobem jego wytwarzania, który nadaje mu cechy unikatowe i niepowtarzalne. W istocie produkt to sposób wytwarzania.

Należy pamiętać, że już na etapie klonowania i ekspresji jest praktycznie nieprawdopodobne użycie



Rycina 2. Schemat wytwarzania białek metodą inżynierii genetycznej. Opracowano na podstawie [7]. Etapy klonowania i ekspresji są praktycznie niemożliwe do odtworzenia. Etapy produkcji i oczyszczania są także niemożliwe do odtworzenia

Figure 2. Scheme of protein production using genetic engineering method (based on [7]). The stages of cloning and expression are nearly impossible to reproduce. The stages of production and purification are impossible to reproduce



(np. przez innego wytwórcę) identycznego materiału genetycznego wraz z wektorem i systemem ekspresyjnym. Wytworzone białko podlega następczym modyfikacjom potranslacyjnym, które istotnie zależą od komórki gospodarza i składu pożywki. Tym bardziej nie można odtworzyć procesów wytwarzania na dużą skalę, warunków hodowli, składu mediów wzrostowych oraz metod wyodrębniania i oczyszczania zsyntetyzowanego białka. Finalny produkt nie musi być pojedynczym białkiem, może być także mieszaniną białek o zbliżonych właściwościach. Procentowa zawartość tych izoform może być pochodną użytej technologii — od klonowania po oczyszczanie.

### Zasadnicze różnice pomiędzy lekiem chemicznym i biotechnologicznym

Leki chemiczne i biotechnologiczne różnią się fundamentalnie pod względem struktury i mechanizmów działania [8, 9]. Zasadnicze różnice pomiędzy lekami z obu grup przedstawiono w tabeli 3.

Masy cząsteczkowe leków chemicznych są stosunkowo nieduże i zazwyczaj nie przekraczają tysiąca daltonów, natomiast leków biotechnologicznych wynoszą od kilku do nawet kilkuset tysięcy daltonów (tab. 4).

Warto również zwrócić uwagę na fakt, iż masy cząsteczkowe leków chemicznych są podawane z nieporównywalnie większą dokładnością (do kilku miejsc po przecinku), a zatem dokładne określenie masy cząsteczkowej stanowi już wskazówkę identyfikacyjną. W przypadku leków biotechnologicznych dokładność jest znacznie niższa — nawet rzędu tysięcy daltonów w przypadku większych białek, a zatem oznaczenie masy cząsteczkowej nie może być przydatne przy identyfikacji.

W przypadku leków biotechnologicznych niezwykle istotny wpływ na aktywność biologiczną ma przestrzena budowa cząsteczki, a im wyższa masa cząsteczkowa, tym więcej możliwości. Można wyróżnić cztery typy struktury [10], z których każda wnoszą swój wpływ na ostateczny profil działania:

— struktura pierwszorzędowa — określająca sekwencję, czyli kolejność reszt aminokwasowych w łańcu-

Tabela 3. Jakościowe zestawienie różnic pomiędzy lekiem chemicznym i biotechnologicznym

Table 3. Qualitative differences between chemical and biotechnological medicines

Cecha	Lek biotechnologiczny	Lek chemiczny
Wielkość	Duża	Mała
Struktura	Złożona	Prosta
Stabilność	Mała	Duża
Możliwość modyfikacji	Duże	Małe
Wytwarzanie	Unikatowa linia żywych komórek — niemożliwe uzyskanie identycznej kopii	Określony proces chemiczny — identyczna kopia łatwa do uzyskania
Charakterystyka	Złożona struktura trudna do scharakteryzowania	Prosta struktura łatwa do scharakteryzowania
Immunogenność	Wysoki potencjał	Niski potencjał

Tabela 4. Przykładowe zestawienia mas cząsteczkowych wybranych leków chemicznych i biotechnologicznych

Table 4. Molecular weight of selected chemical and biotechnological medicines

Lek chemiczny		Lek biotechnologiczny	
Nazwa handlowa	Masa cząsteczkowa [Da]	Nazwa handlowa	Masa cząsteczkowa [Da]
Paracetamol	151,17	Glukagon	3485
Aspiryna	180,16	Insulina	5734
Ibuprofen	206,28	Interferon $\alpha$ -2b	19 300
Hydrokortyzon	362,47	Erytropoetyna	34 000
Digoksyna	780,94	Czynnik VIII	264 000

chu białkowym (np. fragment N-końcowy łańcucha hemoglobiny zapisuje się: H2N-Val-His-Leu-Thr-Pro-Glu-Glu-Lys);

- struktura drugorzędowa — czyli sposób przestrzennego rozmieszczenia łańcucha białkowego, który może być mniej lub bardziej uporządkowany charakter (jak  $\alpha$ -helisa czy struktura  $\beta$ );
- struktura trzeciorzędowa — rozumiana jako wtórne, trójwymiarowe połaśdowanie cząsteczki z zachowaniem struktury drugorzędowej;
- struktura czwartorzędowa — określona przez skład podjednostek i ich wzajemny układ przestrzenny w cząsteczce białka.

Okazuje się jednak, że białka różniące się istotnie budową w zakresie typów struktury mogą wykazywać bardzo podobne właściwości. Można posłużyć się przykładem dwóch bardzo dobrze poznanych białek — hemoglobiny i mioglobiny, które pełnią podobną funkcję — wiążą tlen. Hemoglobina to białko składające się z czterech podjednostek. Mioglobina nie wykazuje struktury czwartorzędowej i różni się strukturami pierwszo-, drugo- i trzeciorzędową. Porównanie struktur pierwszorzędowych hemoglobin pochodzących od ponad 60 różnych gatunków zwierząt ujawniło niezmiennosć tylko 9 reszt aminokwasowych, mimo tego wszystkie te hemoglobiny doskonale pełnią swoje funkcje. Jest to możliwe tylko wtedy, gdy występuje tak zwana substytucja konserwatywna, polegająca na możliwości zastąpienia reszty aminokwasowej inną resztą, ale o podobnych właściwościach (np. walina przez izoleucynę czy asparagina przez serynę). Substytucja niekonserwatywna — czyli zamiana na resztę o innych właściwościach — może prowadzić do otrzymania białka całkowicie pozbawionego aktywności lub co najmniej patologicznego. Przykładowo zastąpienie tylko jednej reszty kwasu glutaminowego w pozycji 6 łańcucha  $\beta$  (składającego się ze 146 reszt) hemoglobiny przez walinę (tj. reszty polarnej przez niepolarną) prowadzi do otrzymania hemoglobiny krwinek sierpowatych (HbS, *sickle hemoglobin*), będącej przyczyną ciężkiej niedokrwistości.

Aktywność leków chemicznych praktycznie nie zależy od konformacji, w której znajduje się cząsteczka, jedynie izomeria konfiguracyjna typu cis–trans czy optyczna może mieć znaczenie.

### Leki biotechnologiczne i ich formy odtwórcze w aspekcie możliwości zamiany

Formy odtwórcze leków biotechnologicznych to nie to samo co generyki leków chemicznych. Wynika to ze specyfiki procesu wytwarzania, o czym traktuje jeden z poprzednich paragrafów niniejszej pracy. W piśmien-

nictwie istnieje cała gama określeń na leki biopodobne (*biosimilar*) [7]:

- „alternatywne wersje produktów biologicznych”;
- „nowe środki biofarmaceutyczne, które są podobne, ale nie identyczne jak referencyjne produkty biofarmaceutyczne”;
- „unikatowe związki, które nie są generycznymi wersjami innowacyjnych biofarmaceutyków”;
- „nowe nieinnowacyjne produkty o ograniczonej klinicznej charakterystyce w momencie rejestracji”.

Termin biogeneryki, który niekiedy pojawia się w piśmiennictwie, należy uznać zatem za nieprawidłowy [6, 11].

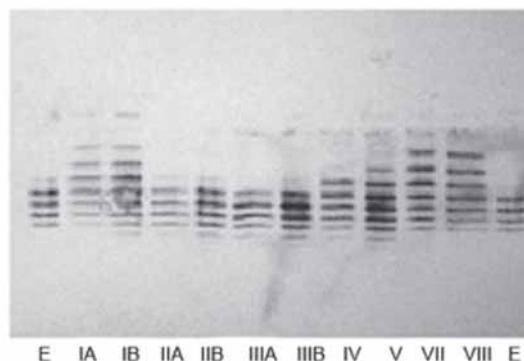
Czym mogą się różnić formy odtwórcze leków biotechnologicznych od form oryginalnych?

W pracy przedstawionej na Kongresie *European Association of Hospital Pharmacists* (EAHP) w ubiegłym roku przebadano 36 różnych erytropoetyn pochodzących z 14 krajów azjatyckich, południowo-amerykańskich i afrykańskich, zestawiając je z oryginalnym produktem (Alfa Epoetina) [12]. Wykazano, że:

- 32 próbki nie spełniały wymagań Unii Europejskiej;
- 17 próbek zawierało ponad 4% agregatów (dopuszczalne 2%); 2 próbki zawierały endotoksyny!;
- *in vivo* aktywność zawierała się pomiędzy 48–163% (względem standardu Alfa Epoetina).

W innej pracy zbadano dystrybucję izoform generycznych erytropoetyn względem produktu oryginalnego (Eprex) [13]. Wyniki przedstawiono na rycinie 3.

Erytropoetyny generyczne różnią się bardzo istotnie od produktu oryginalnego, czego dowodzą chromatogramy ogniskowania izoelektrycznego. Oprócz plamek charakterystycznych dla preparatu Eprex, które w produktach biopodobnych wykazują się różną intensywnością, pojawiają się także plamki bardziej róż-



Rycina 3. Ogniskowanie izoelektryczne próbek erytropoetyn odtwórczych (IA–VIII) w porównaniu z produktem oryginalnym (E). Opracowano na podstawie [13]

Figure 3. Isoelectric focusing of generic erythropoietin (IA–VIII) samples in comparison to original product (E). Based on [13]

niące się punktem izoelektrycznym, czyli inne białka — niekoniecznie izoformy erytropoetyny, a na przykład zanieczyszczenia.

Problem immunogenności leków biotechnologicznych to szczególnie istotna kwestia. Wykrycie tego zjawiska może trwać wiele lat od wprowadzenia leku do leczenia. W 1998 roku w wielu krajach (poza Stanami Zjednoczonymi) z roztworu stabilizującego epoetynę alfa (Erypo®, Eprex®) usunięto ludzką albuminę, zastępując ją tenzydem (polisorbate-80) i glicyną. Od tego czasu zaobserwowano w Europie zwiększoną liczbę występowania przypadków aplazji układu czerwono-krwinkowego (PRCA, *pure red cell aplasia*) [14]. Ten rodzaj PRCA był następstwem wytworzenia przeciwciał neutralizujących erytropoetynę, reagujących krzyżowo ze wszystkimi dostępnymi komercyjnie erytropoetynami, także endogenną erytropoetyną.

Istnieje zatem poważne ryzyko związane z zamianą produktów oryginalnych na biopodobne. Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) pisze na swoich stronach [15], że: „... zgodnie z definicją biopodobne produkty lecznicze nie są generycznymi produktami leczniczymi” oraz: „Ponieważ lek biopodobny i lek referencyjny są podobne, ale nie identyczne, decyzja, czym pacjent ma być leczony, powinna być podjęta po zasięgnięciu opinii lekarza o odpowiednich kwalifikacjach”.

Tymczasem polskie prawo traktuje formy odtwórcze leków biopodobnych identycznie jak generyki, czyli możliwa jest automatyczna substytucja, z czym nie zgadzają się eksperci [6, 16]. W tabeli 5 przedstawiono istotne pod tym względem fragmenty polskich konsensusów ustalonych przez ekspertów z zakresu nefrologii (2007 r.), hematologii i onkologii (2009 r.) na specjalnych spotkaniach roboczych dotyczących tego problemu.

Obecnie zgodnie z prawem jedynie we Francji i Hiszpanii leki biotechnologiczne nie mogą być zamieniane, na Słowacji natomiast wprowadzono listę leków, których automatyczna substytucja jest zakazana (lista ta obejmuje wszystkie zarejestrowane leki biotechnologiczne). Ostatnio wiele innych krajów europejskich wprowadziło podobne ograniczenia. Prawdopodobnie najlepszym wyjściem byłoby wprowadzenie innych nazw międzynarodowych dla nowo rejestrowanych leków biopodobnych — takie stanowisko prezentowała jeszcze w 2007 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), ale dotychczas nie przekuło się to na konkretne decyzje.

Warto wspomnieć jeszcze o innym niebezpieczeństwie związanym ze stosowaniem leków biopodobnych. W Polsce niedawno zarejestrowane zostały dwa biopodobne filgrastymy (leki stymulujące wzrost kolonii granulocytów) we wszystkich wskazaniach, dla których badania kliniczne posiada jedynie oryginalny preparat Neupogen. Dla zarejestrowania leku odtwórczego wystarczyło w pierwszym przypadku przedstawienie badań biorównoważności z lekiem oryginalnym oraz badanie kliniczne w jednym tylko wskazaniu, pozostałe zarejestrowano na zasadzie ekstrapolacji. W drugim przypadku ograniczono się jedynie do badań biorównoważności (tab. 6).

Jak przedstawiono w tabeli, preparat Neupogen został zaaprobowany w wielu wskazaniach. Na podstawie aktualnych zaleceń EMA biopodobne G-CSF, oprócz badań biorównoważności, wymagają dodatkowo oceny w porównawczym badaniu klinicznym typu „head to head” w pojedynczym wskazaniu. Wykazanie porównywalności leków w takim badaniu potencjalnie pozwoli na ekstrapolację do całego zakresu wskazań, w którym zaaprobowany jest lek referencyjny, pod

**Tabela 5. Fragmenty polskich konsensusów przyjętych przez ekspertów z zakresu nefrologii, hematologii i onkologii dotyczące substytucji leków biotechnologicznych**

**Table 5. Parts of Polish consensus accepted by experts in nephrology, haematology and oncology concerning biotechnological medicines' substitution**

#### **Leczenie niedokrwistości nerkopochodnej (25.09.2007 r.)**

Leki biopodobne — nieustalone dotąd bezpieczeństwo wieloletniej terapii

Niewskazane automatyczne zamienianie poszczególnych czynników stymulujących erytropoezę i leków biopodobnych

Proces zamiany powinien być dokonywany w sposób świadomy z udziałem lekarza i pacjenta

#### **Stosowanie czynników pobudzających granulopoezę (16.01.2009 i 18.04.2009 r.)**

Leki te nie są identyczne, a ich skuteczność, a szczególnie zależność efektu od dawki, nie jest tak dokładnie określona

Niewskazane jest automatyczne zastępowanie jednych preparatów przez inne

Pod względem nadzoru nad bezpieczeństwem leku istotne jest, aby poszczególny chory był leczony jednym rodzajem preparatu, tak aby zarówno korzystne, jak i niekorzystne skutki można było jednoznacznie powiązać z rodzajem stosowanego preparatu

Decyzja o zastosowaniu określonego preparatu powinna być podejmowana przez lekarza, a pacjent musi być jej świadomy



Tabela 6. Zestawienie wskazań zaaprobowanych na podstawie badań klinicznych (+) oraz zaaprobowanych na zasadzie ekstrapolacji (–) wobec braku stosownych badań klinicznych na przykładzie oryginalnego filgrastymu i jego dwóch form odtwórczych. Ekstrapolacja oznacza zaaprobowanie leku we wskazaniu, w którym nie został on jeszcze przebadany. W nawiasach podano liczbę pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych

Table 6. Indications accepted on the base of clinical studies (+) and extrapolated (–) due to lack of appropriate clinical studies on example of original filgrastim and its two forms. Extrapolation means acceptance of the not tested indication for the drug. The number of patients in brackets

Wskazanie	Oryginalny filgrastym	Odtwórczy filgrastym I	Odtwórczy filgrastym II
<b>filgrastym II</b>			
Neutropenia wywołana chemioterapią (z wyjątkiem CML i MDS)	+ (3932)	+ (540)	–
Chemioterapia w ostrej białaczce szpikowej	+ (297)	–	–
Przeszczepianie szpiku	+ (1802)	–	–
Zastosowania w pediatrii	+ (1063)	–	–
Mobilizacja komórek macierzystych	+ (1025)	–	–
Ciężka wrodzona, cykliczna, idiopatyczna neutropenia	+ (1293)	–	–
Neutropenia w przebiegu zakażenia wirusem HIV	+ (530)	–	–

CML (*chronic myelogenous leukemia*) — przewlekła białaczka szpikowa; MDS (*myelodysplastic syndrome*) — zespół mielodysplastyczny

warunkiem, że mechanizm działania leków jest taki sam i ekstrapolacja taka jest odpowiednio uzasadniona [17].

W Unii Europejskiej do początku 2008 roku zarejestrowano dwa ludzkie rekombinowane czynniki wzrostu kolonii granulocytów oraz pięć ludzkich rekombinowanych erytropoetyn. W kolejce na rejestrację oczekuje wiele innych preparatów. Problem więc będzie narastał. Zatem najwyższy czas na stosowne regulacje prawne — najlepiej zgodne z opiniami autorytetów medycznych (tab. 5).

Podsumowując przedstawione powyżej rozważania, należy stwierdzić, iż o ile substytucja leków chemicznych przez ich formy odtwórcze nie budzi większych kontrowersji (choć i tutaj pojawiają się wątpliwości), o tyle leki biotechnologiczne nie powinny temu procesowi podlegać. Wynika to z niemożności odtworzenia warunków otrzymywania produktu oryginalnego przez producenta formy odtwórczej, a zatem lek biopodobny nie może być traktowany identycznie jak lek oryginalny. Bezpieczeństwo stosowania leku biopodobnego w wieloletniej terapii jest nieustalone i istotne jest, aby danego chorego leczono jednym rodzajem preparatu, tak aby zarówno korzystne, jak i niekorzystne skutki można było jednoznacznie powiązać z rodzajem stosowanego preparatu. Decyzja o zastosowaniu określonego preparatu powinna być zatem podejmowana przez lekarza, a będzie to możliwe dopiero wówczas, gdy problem ureguje organ ustawodawczy.

## Piśmiennictwo

- Kayser O., Muller R.H. (red.). Biotechnologia farmaceutyczna. PZWL Warszawa, 2003; 76–87.
- Nightingale C.H. Quality evaluation of generic clarithromycins from 13 countries, Clin. Drug Invest. 2000; 582–585.
- Augustynowicz S. Z ceną nikt nie wygra. Rynek Zdrowia 2008; 11: 26–28.
- Ciupis M. i wsp. red. Mały Indeks Leków Medycyny Praktycznej, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2008.
- Kaliszan R., Janicki S. Biorównoważność leków. Farm. Pol. 2001; 10: 456–462.
- Nowicki M., Zimmer-Nowicka J. Biofarmaceutyki oryginalne i leki biopodobne — co należy o nich wiedzieć, by zapewnić bezpieczeństwo leczenia. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2007; 3: 120–127.
- Mellstedt H., Niederwieser D., Ludwig H. The challenge of biosimilars. Ann. Oncology 2007; 1–9.
- Schellekens H. Biopharmaceuticals and biosimilars, unraveling the complexity. EJHP Practice 2006; 12: 13.
- Roger S.D. Biosimilars: how similar or dissimilar they are. Nephrology 2006; 11: 341–346.
- Nelson D.I., Cox M.M. Principles of biochemistry. W.H. Freeman and Co., New York 2008; 113–182.
- Schellekens H. When biotech proteins go off-patent. Trends Biotechnol. 2004; 22: 406–410.
- Singh A. Gaps in the quality of and potential safety of biosimilar epoetins in the developing world: and international safety. 13 Congress of EAHP, 2008; abstract no. 49.
- Schellekens H. Follow on biologics : challenges of the "new generations". Nephrol. Dial. Transplant. 2005; 20 (supl. 4): iv31–iv36.
- Casadevall N., Rossert J. Importance of biologic follow-ons: experience with EPO. Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2005; 18: 381–387.
- Dostępne na: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pcwp/7456206en.pdf>.
- Nowicki M. Czy automatyczna substytucja biofarmaceutyków może być bezpieczna? Służba Zdrowia 2008; 30: 26–28.
- Dostępne na: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/3132905en.pdf>.